ITEM 189 : VASCULARITES SYSTEMIQUES

Vascularite systémique = atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et/ou veineux, conduisant à une altération de la paroi vasculaire, pouvant entraîner une **sténose** ou une **occlusion** des lumières vasculaires par des mécanismes de **thrombose** ou de **prolifération intimale**
- **Vaisseaux de gros calibre** : **aorte** et ses **branches de division**
- **Vaisseaux de moyen calibre** : **principales artères viscérales** et leurs branches de division
- **Vaisseaux de petit calibre** : **artérioles**, **capillaires** et **veinules**

Classification	Artères de gros calibre		**- Artérite à cellules géantes (Horton)** **- Maladie de Takayasu**
	Artères de moyen calibre		**- Périartérite noueuse** **- Maladie de Kawasaki**
	Vaisseaux de petit calibre	**Associé aux ANCA (Ac anti-cytoplasme des PNN)**	**- Ganulomatose avec polyangéite (Wegener)** **- Polyangéite microscopique** **- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)**
		Associé à des dépôts de complexes immuns	- **Vascularite cryoglobulinémique** - **Vascularite à IgA (purpura rhumatoïde)** - **Vascularite urticarienne hypocomplémentémique avec anti-C1q (Mac Duffie)** - **Vascularite avec Ac anti-membrane basale glomérulaire (Goodpasture)**
	Vaisseaux de tout calibre		- **Maladie de Behçet** - **Syndrome de Cogan** - **Polychondrite chronique atrophiante**
Organes cibles	Manifestations non spécifiques		- **AEG** avec **asthénie, anorexie, amaigrissement** - **Fébricule** ou **fièvre** - **Arthralgies** d'horaire inflammatoire, **myalgies**
	Manifestations des vascularites des vaisseaux de gros calibre		= Manifestations de nature ischémique, par **sténose** et/ou **occlusion** des artères atteintes : **diminution ou abolition d'un pouls, souffle vasculaire**
		Artérite à cellules géantes	= Principalement des **branches de la carotide externe** : - **Céphalées, claudication de la mâchoire, hyperesthésie du cuir chevelu** - **Signes ophtalmologiques** (pronostic fonctionnel) : **amaurose transitoire, diplopie, cécité irréversible** par **NOIAA** ➝ Peut aussi toucher toutes les artères : **sous-clavière, aorte, coronaire**…
		Maladie de Takayasu	= Principalement de **l'aorte** et de ses **branches proximales** : - Phase inflammatoire pré-ischémique : **arthralgie, érythème noueux, fièvre** ou **syndrome inflammatoire prolongé, souffle vasculaire** - **Douleurs** le long des trajets artériels - Manifestations ischémiques : **claudication de membres à l'effort**
	Manifestations des vascularites des vaisseaux de moyen et petit calibre	Atteinte cutanée	= Fréquemment atteinte, principalement par les vascularites des petits vaisseaux - Polymorphe : **purpura**, **ulcère**, **nécrose cutanée**, **livédo actif**, **nodules sous cutanés** ➝ **Livedo racemosa** (ramifié) : diffus, à grandes mailles ouvertes, formant des cercles incomplets, localisé voire suspendu au tronc et aux membres supérieurs ➝ A différencier du **livedo reticularis** (réticulaire), physiologique : à petites mailles fermées, des faces d'extension des jambes, disparaît au réchauffement
		Atteinte ORL	- Wegener, Churg-Strauss : **rhinite, sinusite, polypose nasale** - Wegener, polychondrite chronique : **chondrite nasale** ou **auriculaire**
		Atteinte pulmonaire	= Seulement au cours des vascularites des vaisseaux de petit calibre - Wegener : **nodules pulmonaires**, parfois **excavés** - Vascularite associée aux ANCA : **infiltrats pulmonaires** - Vascularite associée aux ANCA (surtout polyangéite microscopique) et Goodpasture (syndrome pneumo-rénal) : **hémorragie intra-alvéolaire** - Churg-Strauss : **asthme** de révélation tardive, sévère, cortico-dépendant, le plus souvent inaugural

<table>
<tr><td rowspan="6">Organes cibles</td><td rowspan="6">Manifestations des vascularites des vaisseaux de moyen et petit calibre</td><td>Atteinte rénale</td><td>= Chez 1/3 à 1/2 des patients, principalement dans les vascularites des petits vaisseaux
- Périartérite noueuse : néphropathie vasculaire avec poussée hypertensive, et possible infarctus rénaux
- Vascularite des petits vaisseaux = néphropathie glomérulaire ± agressive : néphropathie à IgA (purpura rhumatoïde), glomérulonéphrite membrano-proliférative (cryoglobulinémie), glomérulonéphrite extra-capillaire (vascularite associée aux ANCA) ➙ dépistage par BU (protéinurie, hématurie)</td></tr>
<tr><td>Atteinte digestive</td><td>= Fréquente au cours du purpura rhumatoïde et de la périartérite noueuse, mais peut compliquer toutes les vascularites des vaisseaux de petit calibre
- Particulièrement grave : risque de perforation et/ou d'hémorragie digestive</td></tr>
<tr><td>Atteinte neurologique</td><td>- SNP : - Cryoglobulinémie : polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice
- Vascularite associée aux ANCA : mononeuropathie multiple (multinévrite) d'installation rapide, asymétrique et douloureuse
- SNC (rare) : - Vascularite cérébrale avec AVC ischémique ou hémorragique
- Pachyméningite crânienne : Wegener</td></tr>
<tr><td>Atteinte oculaire</td><td>- Maladie de Kawasaki : conjonctivite
- Maladie de Wegener : épisclérite ou sclérite douloureuse
- Uvéite exceptionnelle, sauf dans la maladie de Behçet</td></tr>
<tr><td>Atteinte cardio-vasculaire</td><td>- Maladie de Kawasaki de l'enfant : anévrisme coronaire (complication principale)
- Vascularite des petits vaisseaux : péricardite, myocardite (Churg-Strauss surtout)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Examens diagnostiques</td><td>Non spécifique</td><td colspan="3">- Syndrome inflammatoire biologique : quasi-constant</td></tr>
<tr><td>ANCA</td><td colspan="3">= Auto-Ac dirigés contre des Ag du cytoplasme des PNN : retrouvés dans les vascularites de Wegener, polyangéite microscopique et de Churg-Strauss, avec une spécificité très élevée (95%)
Méthode : immunofluorescence indirecte sur polynucléaires fixés à l'alcool
Types :
- Fluorescence cytoplasmique = c-ANCA
- Fluorescence périnucléaire = p-ANCA (ininterprétable en présence d'Ac anti-nucléaires)
- Fluorescence atypique = x-ANCA
ELISA = Ag reconnu : protéinase 3 (majorité des c-ANCA) et myélopéroxydase (majorité des p-ANCA)
➙ Des ANCA peuvent être retrouvés lors d'infections, notamment l'endocardite ou la tuberculose</td></tr>
<tr><td></td><td>c-ANCA ➙ Protéinase 3

- Wegener ++
- Polyangéite microscopique
- Churg-Strauss</td><td>p-ANCA ➙ Myéloperoxydase
- Polyangéite microscopique ++
- GNRP pauci-immune ++
- Churg-Strauss ++
- Wegener
- RCH, cholangite sclérosante primitive</td><td>x-ANCA
- Polyarthrite rhumatoïde
- Infection
- Rectocolite hémorragique
- Cholangite sclérosante primitive</td></tr>
<tr><td>Cryoglobuli-némie</td><td colspan="3">= Ig précipitant à température < 37° : prélèvement en tube sec réchauffé, à jeun, transport calorifugé
- Type 1 : Ig monoclonale isolée ➙ hémopathie lymphoïde surtout
- Type 2 : Ig monoclonale + polyclonale à activité FR anti-IgG
- Type 3 : Ig polyclonales, principalement IgM et IgG
➙ Cryoglobuline mixte (type 2 et 3) : hépatite chronique C (70 à 90% des cas), syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus, polyarthrite rhumatoïde, hémopathie lymphoïde</td></tr>
<tr><td>Sérologies virales</td><td colspan="3">= Elément d'orientation, sans valeur diagnostique
- Sérologie VHC positive : oriente vers une vascularite cryoglobulinémique le plus souvent
- Sérologie VHB positive : oriente vers une périartérite noueuse
➙ Indispensable avant de débuter un traitement immunosuppresseur : sérologie VIH, VHB, VHC</td></tr>
<tr><td>Imagerie</td><td colspan="3">= Diagnostic et bilan lésionnel : écho-Doppler artériel, angioscanner, angio-IRM, PET-scanner, RxT, scanner thoraco-abdomino-pelvien, scanner des sinus…
- Vascularite des vaisseaux de gros calibre : aortite, sténose et/ou occlusion vasculaire
- Vascularite des vaisseaux de moyen calibre : micro-anévrisme des artères viscérales (temps tardif)
- Vascularite des vaisseaux de petit calibre : lésions ORL, pulmonaires ou digestives</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">Diagnostic</td><td>Biopsie avec analyse histologique</td><td colspan="3">= Recherche systématique d'une confirmation histologique : biopsie d'organe cible (musculaire ou neuromusculaire, cutanée si purpura, rénale si glomérulopathie, d'artère temporale…)
- Granulomes et cellules géantes : Horton, Takayasu, Wegener, Churg-Strauss
- Nécrose fibrinoïde : vascularite associée aux ANCA, périartérite noueuse
- Nombreux PNE : Churg-Strauss
- Dépôts de complexes immuns en IF : vascularite à dépôts de complexes immuns</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Vascularite des vaisseaux de gros calibre</td><td rowspan="2">Artérite à cellules géantes de Horton</td><td colspan="2">= Panartérite à cellules géantes de l'aorte et de ses principales branches, touchant principalement le territoire carotidien et vertébral, dont l'a. temporale : sujet âgé > 50 ans</td></tr>
<tr><td>Manifestations cliniques
- Signes céphaliques : céphalées, hyperesthésie du cuir chevelu, claudication de la mâchoire, pouls temporal diminué/aboli
- Signes articulaires souvent associés : pseudo-polyarthrite rhizomélique
- Signes ophtalmologiques : BAV (NOIAA)
- Aortite</td><td>Outils diagnostiques
- Aucun biomarqueur diagnostique
- Imagerie : épaississement circonférentiel des parois vasculaires, notamment aortique
- Biopsie d'artère temporale : panartérite, infiltrat inflammatoire essentiellement mononucléé, destruction de la limitante élastique interne, cellules géantes</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Maladie de Takayasu</td><td colspan="2">= Vascularite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches, touchant principalement le territoire carotidien et sous-clavier : femme < 50 ans principalement</td></tr>
<tr><td>Manifestations cliniques
- Souffle vasculaire, abolition de pouls
- Anisotension, claudication des membres
- Aortite
- HTA réno-vasculaire
- Autres complications vasculaires ischémiques</td><td>Outils diagnostiques
- Aucun biomarqueur diagnostique
- Imagerie : épaississement circonférentiel des parois vasculaires, sténose, occlusion
- Biopsie rarement disponible</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Vascularite des artères de moyen calibre</td><td rowspan="2">Périartérite noueuse</td><td colspan="2">= Vascularite nécrosante avec micro-anévrismes et sténoses artérielles : exceptionnelle</td></tr>
<tr><td>Manifestations cliniques
- Myalgies, arthralgies
- Neuropathie périphérique
- Ischémie mésentérique
- Néphropathie vasculaire : HTA maligne, pas de glomérulonéphrite
- Infarctus rénal ou splénique
- Orchite</td><td>Outils diagnostiques
- ANCA toujours négatifs
- Aucun biomarqueur diagnostique
- Artériographie ou angio-TDM : micro-anévrismes
- PBR contre-indiquée
± infection VHB ou VHC
- Biopsie : vascularite nécrosante des vaisseaux de moyen calibre</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Maladie de Kawasaki</td><td colspan="2">= Vascularite du petit enfant de 1 à 5 ans, exceptionnelle chez l'adulte</td></tr>
<tr><td>Manifestations cliniques
= Syndrome adéno-cutanéo-muqueux fébrile
- Fièvre > 5 jours - Conjonctivite, atteinte oro-pharyngée
- Eruption cutanée - ADP cervicales
- Pronostic : atteinte des coronaires</td><td>Outils diagnostiques
- ø Biomarqueur diagnostique
- Imagerie : échographie cardiaque ++ (anévrisme coronaire)</td></tr>
</table>

Diagnostic	*Vascularite des vaisseaux de petit calibre à ANCA*	**Granulomatose avec polyangéite de Wegener**	= **Vascularite nécrosante granulomateuse, pauci-immune**	
			Manifestations cliniques - Granulome : **rhinite, sinusite, otite séromuqueuse, inflammation orbitaire, sténose sous-glottique** - **Nodules pulmonaires** - Capillarite : - **Glomérulonéphrite rapidement progressive** - **Hémorragie intra-alvéolaire** - **Neuropathie périphérique**	Outils diagnostiques - **ANCA** dans 90% des formes systémiques (anti-PR3 = 90%) - Imagerie - **Biopsie** : vascularite nécrosante, pauci-immune (IFD négative), granulomateuse
		Polyangéite microscopique	= **Vascularite nécrosante non granulomateuse, pauci-immune**	
			Manifestations cliniques - **Glomérulonéphrite rapidement progressive** (extra-capillaire, pauci-immune) - **Hémorragie intra-alvéolaire** - **Neuropathie périphérique**	Outils diagnostiques - **ANCA** dans 90% des cas (anti-MPO > PR3) - Imagerie - **Biopsie** : vascularite nécrosante pauci-immune, non granulomateuse
		Granulomatose éosinophilique avec polyangéite de Churg-Strauss	= **Vascularite nécrosante granulomateuse riche en éosinophiles**, pauci-immune, avec atteinte des voies respiratoires et glomérulonéphrites	
			Manifestations cliniques - **Asthme** constant - **Rhinite, sinusite, polypose nasale** - **Infiltrats pulmonaires** - **Neuropathie périphérique** - **Glomérulonéphrite** (rare)	Outils diagnostiques - **ANCA** dans 30 à 40% des cas (anti-MPO) - **Hyperéosinophilie** constante (masquée si corticoïdes) - Imagerie - **Biopsie** : vascularite nécrosante pauci-immune (IFD négative), granulomateuse avec éosinophiles
	Vascularite des petits vaisseaux avec dépôts de complexes immuns	**Vascularite cryoglobu-linémique**	= **Vascularite avec dépôts de cryoglobuline**	
			- **Purpura, ulcères cutanés** - **Arthralgie** ou **arthrite** - **Neuropathie périphérique** - **Glomérulonéphrite membrano-proliférative**	- **Cryoglobulinémie** - **Infection VHC** (70-90% des cas) ou **gammapathie monoclonale** - **Biopsie** : vascularite avec dépôts de complexes immuns (IFD positive Ig + complément)
		Vascularite à IgA = purpura rhumatoïde de Henoch-Schonlein	= **Vascularite avec dépôts prédominant d'IgA** : enfant ++, possible chez l'adulte	
			- **Purpura** - **Arthralgie** ou **arthrite** - **Vascularite digestive** - **Glomérulonéphrite à IgA**	- ↗ **IgA sériques** (inconstante) - **Biopsie** : vascularite avec dépôts granuleux d'IgA en IFD
Diagnostic	*Vascularite des petits vaisseaux avec dépôts de complexes immuns*	**Vascularite urticarienne hypo-complément-émique de MacDuffie**	= **Vascularite avec dépôts de complexes immuns** : exceptionnelle	
			- **Urticaire** - **Arthralgie, arthrite** - **Inflammation oculaire** - **Maladie pulmonaire obstructive** - **Glomérulonéphrite**	- **Hypocomplémentémie** - **Ac anti-C1q** - **Biopsie** : vascularite leucocytoclastique
		Vascularite avec Ac anti-membrane basale glomérulaire de Goodpasture	= **Vascularite glomérulaires** et/ou **pulmonaires** : **syndrome pneumo-rénal**	
			- **Hémorragie intra-alvéolaire** - **Glomérulonéphrite rapidement progressive**	- **Ac anti-MBG** - **Biopsie** : dépôts d'Ig linéaires le long de la membrane basale glomérulaire

<table>
<tr><td>DD</td><td colspan="3">Vascularite secondaire :
- Maladie auto-immune : lupus, polyarthrite rhumatoïde et sarcoïdose surtout
- Infection : VHC (cryoglobulinémie), VHB (périartérite noueuse)
Situation entraînant ou mimant une vascularite systémique : à éliminer
- Cause infectieuse :
. Vascularite des vaisseaux de gros calibre : tuberculose, syphilis, VIH
. Vascularite des vaisseaux de petit calibre ± ANCA : endocardite infectieuse (streptocoque surtout)
- Cause médicamenteuse : maladie sérique, vascularite à ANCA induite par le propylthiouracil ou l'allopurinol
- Cause toxique : cocaïne coupée au lévamisole
- Néoplasie : hémopathie ou cancer solide</td></tr>
<tr><td rowspan="6">TTT</td><td>Corticothérapie</td><td colspan="2">- Prednisone orale : 0,7 à 1 mg/kg/j selon le type de vascularite, pendant 3 à 4 semaine
- Bolus de méthylprednisone 15 mg/kg par voie IV x 1 à 3 bolus en cas de forme sévère
- Après contrôle de la vascularite et régression du syndrome inflammatoire biologique : diminution progressive de la corticothérapie, sur une durée totale de 1 à 3 ans généralement (10-20 mg/j à 3 mois, 5-10 mg/j à 6 mois, 0-5 mg/j à 12 mois)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Immuno-suppresseur</td><td colspan="2">- Associé d'emblée dans les formes sévères ou à rechute ou épargne cortisonique dans un 2nd temps</td></tr>
<tr><td>Echanges plasmatiques</td><td>= Remplacement du plasma contenant les Ac pathogènes ou les complexes immuns par de l'albumine et/ou du plasma congelé
- Réservé aux formes très sévères de vascularite des petits vaisseaux (vascularite associée aux ANCA, vascularite cryoglobulinémique, Goodpasture) en cas d'atteinte rénale rapidement évolutive et/ou d'hémorragie intra-alvéolaire symptomatique</td></tr>
<tr><td>Immuno-suppresseur conventionnel</td><td>= Utilisés dans un grand nombre de vascularite :
- Traitement d'attaque des formes sévères : cyclophosphamide
- Traitement d'entretien (sur 2 à 4 ans) : méthotrexate, azathioprine</td></tr>
<tr><td>Biothérapie</td><td>= Cible spécifique (cytokine, récepteur, type cellulaire) : peu d'AMM
- Rituximab (anti-CD20 : déplétion lymphocytaire B) : vascularite associée aux ANCA (Wegener et polyangéite microscopique), vascularite cryoglobulinémique
- Tocilizumab (anti-récepteur de l'IL6) : vascularites des vaisseaux de gros calibre
- Anti-TNFα (infliximab, adalimumab) : maladie de Takayasu</td></tr>
<tr><td>Revascularisation</td><td colspan="2">= Geste de revascularisation par angioplastie transluminale, ou plus rarement chirurgicale
- Dans les vascularites des vaisseaux de gros calibre, essentiellement dans la maladie de Takayasu</td></tr>
<tr><td>Mesures associées</td><td colspan="2">- Mesures préventives des complications de la corticothérapie
- Prévention du risque infectieux : mise à jour du calendrier vaccinal (CI aux vaccins vivants : ROR, polio oral, BCG, fièvre jaune, varicelle), avec vaccination large antigrippale, antipneumococcique
- Patient lymphopénique : prophylaxie de la pneumocystose pulmonaire</td></tr>
</table>

VASCULARITE A ANCA

= **Vascularite nécrosante des petits vaisseaux**, caractérisée par l'absence ou le peu de dépôts immuns dans la paroi des vaisseaux (≠ vascularite à complexes immuns) et la présence d'ANCA
- **ANCA** : détection par **IFI** (c-ANCA ou p-ANCA) + cible antigénique par **ELISA** (PR3 = c-ANCA ou MPO = p-ANCA)

Manifestations

Granulomatose avec polyangéite

= Maladie de Wegener : association de lésions de **vascularite nécrosante** et de **granulomatose nécrosante et ulcérante lympho-plasmocytaire** à **cellules géantes**
- Pic de fréquence à **60 ans**
- **ANCA = c-ANCA à spécificité PR3** retrouvé dans **90%** des cas

Atteinte ORL	= Manifestations non spécifiques, persistantes plusieurs semaines/mois - **Rhinorrhée croûteuse, épistaxis, sinusite destructrice, otite séreuse** - Lésions évoluées : **perforation, pansinusite**
Atteinte pulmonaire	- **Infiltrats alvéolaires** : aspect en verre dépoli - **Nodules multiples excavés** - **Sténose trachéo-bronchique** - **Hémorragie intra-alvéolaire** (rare, grave) : hémoptysie, dyspnée, anémie, opacités diffuses alvéolaires, liquide hémorragique au LBA (score de Gold)
Atteinte rénale	= **Glomérulonéphrite pauci-immune**, **nécrosante, segmentaire et focale**, avec **prolifération extracapillaire** ± granulomes juxta-glomérulaires ou interstitiels - **Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive** (sur 2 à 8 semaines) : protéinurie, IR rapidement progressive → confirmé à la PBR
Autres atteintes	- Cutanée : **nodules** ulcérés ou non, **granulome facial** - Neurologique : **multinévrite sensitivomotrice** - Oculaire : **sclérite/épisclérite, pseudotumeur de l'orbite**, **conjonctivite** - Cardiaque : **péricardite, myocardite, coronarite**

Polyangéite microscopique

= **Vascularite nécrosante** des petits vaisseaux, sans atteinte granulomateuse
- **ANCA = p-ANCA à spécificité myélopéroxydase** retrouvé dans **90%** des cas
- **Glomérulonéphrite pauci-immune** : nécrosante, segmentaire et focale, avec prolifération extra-capillaire, sans granulome
- Atteinte pulmonaire : **hémorragies intra-alvéolaires**
- Autres atteintes : **cutanées, articulaires, digestives**

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

= **Maladie de Churg-Strauss** : vascularite systémique et pulmonaire des artères et veines de petit calibre, **nécrosante** et **granulomateuse**, avec infiltrat éosinophilique
- Préférentiellement sur un terrain atopique et chez l'asthmatique

C	= Evolution en 3 phases : - **Apparition d'un asthme** : tardif > 30 ans), rapidement corticodépendant, avec des **manifestations ORL** (rhinite, sinusite) - **Hyperéosinophilie sanguine et tissulaire**, avec **opacités alvéolaires** localisées, non systématisées périphériques, généralement à type **d'infiltrat** - **Vascularite systémique** (2 à 3 ans après apparition de l'asthme) : **AEG, multinévrite**, atteinte **cutanée, digestive, rénale** (moins fréquente, toujours associée aux ANCA) → **Atteinte cardiaque** (péricardique ou myocardique) dans **35%** des cas : **1ère cause de mortalité** spécifique, plus fréquente chez les **patients sans ANCA** → **Atteinte respiratoire** : liée à l'asthme, possible **hémorragie intra-alvéolaire**
PC	- **Hyperéosinophilie** et ↗ **IgE sériques** : constant - **ANCA = p-ANCA, spécificté MPO** retrouvé dans seulement **30-40%** des cas - **Confirmation histologique** seulement en cas de doute

TTT

Five Factors Score : - Critères : - **Créatininémie > 140** - **Atteinte du SNC**
- **Protéinurie > 1 g/j** - **Cardiomyopathie**
- **Atteinte digestive grave** : **hémorragie, perforation, douleurs abdominales, pancréatite**

TTT d'attaque : **Corticothérapie** à forte dose + **bolus** en cas de GNRP ou hémorragie alvéolaire
± **Immunosuppresseur** si FFS ≥ 1 ou non contrôlé : **cyclophosphamide** ou **rituximab**
TTT d'entretien pendant 18 à 24 mois) : **corticoïdes, azathioprine**
Risque de rechute :
- Maximale en cas de granulomatose avec polyangéite : **50%** de rechute à 5 ans
- Moins fréquent en cas de polyangéite microscopique (35%) ou de Churg-Strauss (25%)
Suivi des ANCA : ↗ du taux prédictif de rechute

CRYOGLOBULINEMIE

Cryoglobuline = immunoglobuline précipitant à température < 37°C et se resolubilisant après réchauffement
→ **Asymptomatique** dans la majorité des cas surtout en cas de type II/III

Type	**Cryoglobulinémie simple**	= **Type I** (10%) : **Ig monoclonale** (IgM surtout, IgG ou autre) → Principalement liée à une **hémopathie**	
	Cryoglobulinémie mixte	= Composée de 2 Ig, avec **activité facteur rhumatoïde** - **Type II** (50%) : **IgM monoclonale** dirigée contre une **IgG polyclonale** - **Type III** (40%) : **Ig polyclonale** (**IgM, IgA** surtout) dirigé contre une **IgG polyclonale**	
Manifestations cliniques	**Obstruction vasculaire**	= En cas de cryoglobulinémie de type I ou II uniquement - Phénomène cutané : **syndrome de Raynaud, érythrocyanose, nécrose distale** - **Occlusion artérielle** - **Néphropathie glomérulaire** par dépôts exclusifs de cryoglobuline	
	Vascularite	**Atteinte cutanée**	= 75 à 100% des cryoglobulinémies symptomatiques : généralement inaugurale - **Purpura vasculaire** ++ - Autres : **nodule, bulle, livedo, urticaire, ulcère**
		Glomérulo-néphrite	- Présentation : protéinurie, hématurie, HTA, IR, syndrome néphrotique/néphritique - **Glomérulonéphrite membrano-proliférative** : dépôts endomembraneux ± obstructifs au niveau capillaire (pseudo-thrombi), prolifération mésangiale, voire croissants épithéliaux (10%) - Pronostic : évolution rare vers une IR terminale (< 5% des cas)
			- **Fièvre** (5%), **AEG** - **Polyarthrite** (20%) : non destructive, principalement des mains, poignets, chevilles et genoux - **Neuropathie périphérique** : **polynévrite lente progressive** (2/3) ou **multinévrite aiguë** (1/3) - **Myalgies diffuses** - **Hépatomégalie** - **Adénopathies** - Autres (rare) : **myocardite, atteinte pulmonaire, atteinte neurologique centrale**
Biologie	Manifestations évocatrices	- Valeurs fluctuantes selon la température de prélèvement : **pseudo-leucocytose, pseudo-thrombocytose, fausse macrocytose, ↗ VS fluctuante, pseudohypoprotidémie** - Dosage du complément **: ↘ CH50, ↘ C4** (évocatrice) ± **↘ C3** - **FR +** en cas de cryoglobulinémie mixte - **Hypogammaglobulinémie**	
	Dosage de cryoglobuline	- Prélèvement : à jeun, tube non anticoagulé, avec **transfert en laboratoire à 37°** - Détection : **maintien à 4° pendant 10 jours** → apparition d'un **précipité** - **Quantification** : **cryocrite** (centrifugation à froid), dosage après isolement - **Qualification** : isolement, lavage et resolubilisation à chaud, puis immunodiffusion et immuno-précipitation pour déterminer la nature des chaînes lourdes et légères - **Taux de cryoprécipitation maximale** (TCM) = 10 à 37° → Le taux de cryoglobuline et le TCM ne sont pas corrélés à l'atteinte clinique	
Cause	**Hémopathie maligne**	= Cryoglobulinémie avec composante monoclonale (type I ou II) - **Maladie de Waldenström** et **myélome** : cryoglobuline dans 5 à 10% des cas, dont 50% des cas symptomatique (souvent révélateur), de mauvais pronostic - Autres : **leucémie lymphoïde chronique**, **lymphome non hodgkinien**, **syndrome myéloprolifératif**	
	Maladie auto-immune	= Principalement cryoglobulinémie de type III : souvent asymptomatique et transitoire - **Lupus, Gougerot-Sjögren, PR, sclérodermie**, **cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune**	
	Infection	- **VHC** : principale cause de cryoglobulinémie mixte (**1/4** des porteurs chroniques), composé **d'Ac anti-VHC et d'ARN viral ± composant monoclonal** (dans 1/3 des cas) - Autres infections virales : **VHB**, **VIH**, **EBV**, **CMV** - Autres causes infectieuses : **endocardite**, **fièvre Q**, **syphilis**, **Lyme**, **leishmaniose**, **paludisme**	
	Autres	- **Cryoglobulinémie mixte essentielle** (10%) = idiopathique	
TTT	- RHD : **éviction du froid** +++ - TTT étiologique : **antiviral** en cas de VHC (interféron α), **immunosuppresseur** (**rituximab**) - **Echange plasmatique** : en cas de cryoglobulinémie I/II à taux élevé avec accident grave (GNRP…)		

AUTRES VASCULARITES

Autres vascularites

Vascularite secondaire	- MAI : **lupus, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose** - **Hémopathie** - **Médicamenteuse** : **sulfamides**, **β-lactamine**, **tétracycline**, **diurétique thiazidique**, **allopurinol**, **AINS**, **antithyroïdiens de synthèse** → généralement **atteinte cutanée** (purpura) sans atteinte systémique ± **ANCA** positifs	
Vascularite urticarienne hypo-complémentémique de Mac Duffie	= **Vascularite à Ac anti-C1q** : précède ou s'associe à un **lupus** dans 50% des cas - **Poussées d'urticaires fixes** (> 24h) sur une période > 6 mois - Vascularite leucocytoclastique : **purpura vasculaire** - Manifestations systémiques associées : **arthralgie, angiœdème, douleurs abdominales, uvéite, épisclérite, glomérulonéphrite, emphysème pulmonaire** - Diagnostic : - **Hypocomplémentémie** : ↘ C4, ↘ C1q - **Ac anti-C1q**	
Maladie de Behçet	= Vascularite touchant des vaisseaux de toute taille - Distribution géographique : **bassin méditerranéen** (Turquie ++), **Japon** - **Prédisposition génétique** (inconstante = 50 à 70% des cas) : **phénotype HLA B51**	
	C	- **Aphtose bipolaire** (buccale et génitale) : caractéristique - Autres atteintes cutanées : **érythème noueux**, **pseudo-folliculite** - **Arthralgies** ou **arthrites** fréquentes - Atteinte ophtalmologique (fréquente) : **uvéite antérieure, postérieure** (avec **vascularite rétinienne**) ou **panuvéite** - Atteinte vasculaire : **thrombose veineuse ou artérielle**, **anévrisme** - Atteinte neurologique : **méningite, encéphalite, myélite, thrombose veineuse centrale**
	TTT	- Aphtose isolée : **colchicine**, voire **thalidomide** dans les formes réfractaires - Atteinte systémique : **corticothérapie, immunosuppresseur, interféron α, anti-TNF**
Syndrome de Cogan	= Vascularite touchant les vaisseaux de tout calibre, très rare - Atteinte ophtalmologique : **kératite interstitielle** - Atteinte audiovestibulaire : **syndrome vestibulaire** avec vertiges, acouphène, évolution rapide vers la **surdité** - **Vascularite des gros vaisseaux** (aortite) et des **vaisseaux de moyen calibre** - TTT : **corticothérapie**	
Vascularite cutanée leucocytoclasique	= Atteinte cutanée isolée par infiltrat à PNN de noyau éclaté - **Purpura vasculaire**, **lésions urticariennes** voire **nécrotiques** - Cause : **infectieuse** (**endocardite, méningococcémie, rickettsiose**…), **médicamenteuse, maladie systémique, néoplasie, hémopathie…**	
Vascularite leucocytoclasique	Vascularite des petits vaisseaux Infiltrats de polynucléaires à noyaux éclatés	**Vascularite infectieuse** **Vascularite médicamenteuse**
Vascularite nécrosante	Nécrose fibrinoïde Sans granulomes	**Périartérite noueuse** **Polyangéite microscopique**
Vascularite nécrosante et granulomateuse	Nécrose fibrinoïde Granulomes vasculaires et extravasculaires	**Granulomatose avec polyangéite** **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite**
Vascularite granulomateuse	Infiltrat de la paroi artérielle par granulome avec cellules géantes Sans nécrose fibrinoïde	**Maladie de Horton** **Maladie de Takayasu**
Vascularite thrombosante	Infiltrat de la paroi avec thrombose artérielle ou veineuse	**Maladie de Behçet** **Maladie de Buerger**